

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Rec'd PCT/PTO 02 SEP 2004  
08 JUL 2004



WIPO	PCT
REC'D	08 JUL 2004
WIPO	PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C37296PC	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/02489	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11.03.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11.03.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07C233/00		
Anmelder CURACYTE AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 13 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  27.08.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  02.07.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Schmidt, Harald  Tel. +31 70 340-4023 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-48 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-20 eingegangen am 19.02.2004 mit Schreiben vom 19.02.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 19,20 (hinsichtlich der gewerblichen Anwendbarkeit)

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 19,20 (hinsichtlich der gewerblichen Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
  - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
  - ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
  - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

- |                                |                            |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1. Feststellung                |                            |
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche 11-13        |
|                                | Nein: Ansprüche 1-10,14-20 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche 11-13        |
|                                | Nein: Ansprüche 1-10,14-20 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche 1-18         |
|                                | Nein: Ansprüche:           |

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Ansprüche 19 und 20 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf das folgende Dokument verwiesen:

D1: DE 10029014

**Neuheit**

Das Dokument **D1** wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand der Ansprüche 1 bis 20 angesehen. Es offenbart Hemmstoffe der Urokinase, wobei die  $R_5$  entsprechende Gruppe unter anderem H oder einen Sulfonylrest- $\text{SO}_2\text{-R}$  repräsentiert, wobei R ein substituierter oder unsubstituierter Aralkylrest sein kann, und die  $R_2$  entsprechende Gruppe  $(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$  sein kann. Die Verbindungen sind geeignet zur Bekämpfung und Diagnose von Tumoren (siehe Anspruch 1).

Bei den Verbindungen in den Ansprüchen 1 bis 10 handelt es sich um Formeln, die im Markush-Stil abgefasst sind. Eine Auswahl mehrerer, teilweise nicht konkreter Verbindungstypen für einen Rest aus Listen an Möglichkeiten, die in D1 offenbart sind, kann nicht als neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT angesehen werden.

Eine Beschränkung auf Verbindungen, bei denen der Rest  $R_5$  einen (substituierten) Benzylrest enthält, könnte als neu angesehen werden, wenn mindestens eine polare Gruppe im Benzylrest oder in  $R_2$  vorhanden ist (siehe Verbindungen nach Anspruch 11).

Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 10 und 14 bis 20 erfüllt daher nicht die Anforderungen an Artikel 33(2) PCT.

Bei den Verbindungen nach Anspruch 11 ist zumindest entweder ein Wasserstoff im

Benzylrest durch eine polare Gruppe substituiert oder aber der Rest  $R_2$  durch eine polare Gruppe definiert.

Eine solche Kombination mit einer Benzylgruppe als konkretem Rest geht nicht aus dem Dokument D1 hervor und ist damit neu.

Für die Einzelverbindungen in den Ansprüchen 12 bis 13 werden mindestens zwei Substituenten aus zwei für verschiedene Substituenten offenbarten Listen von Alternativen ausgewählt, für die Neuheit zuerkannt wird.

Der Gegenstand des Ansprüchen 11 bis 13 ist somit neu (Artikel 33 (2) PCT).

### **Erfinderische Tätigkeit**

Die mit dem Gegenstand der Ansprüche 11 bis 13 zu lösende Aufgabe kann darin gesehen werden, dass weitere Hemmstoffe der Urokinase zur Bekämpfung und Diagnose bereit gestellt werden.

Die in Ansprüchen 11 bis 13 der vorliegenden Anmeldung für diese Aufgabe vorgeschlagene Lösung beruht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT), da die beanspruchten Verbindungen eine verminderte Eliminationszeit bei gleichzeitig hoher Aktivität besitzen. Eine solche Eigenschaft geht nicht aus dem zitierten Stand der Technik hervor und ist daher für den Fachmann nicht offensichtlich.

### **Gewerbliche Anwendbarkeit**

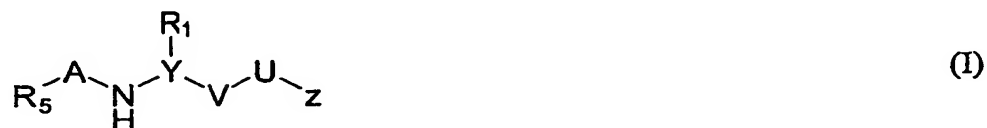
Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 19 und 20 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Curacyte AG  
PCT/EP03/02489

19. Februar 2004  
C37296PC BÖ/AT

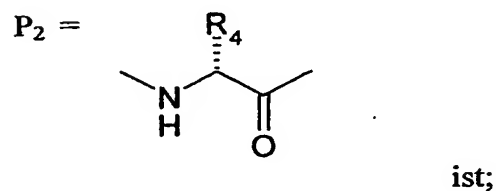
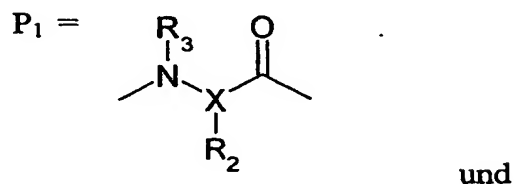
## Patentansprüche

### 1. Verbindung der allgemeinen Formel I



wobei

A  $P_2-P_1$  mit



$R_1$  H oder  $-(CH_2)_aCOOR_6$  mit  $a = 0, 1, 2, 3, 4$  oder  $5$ , vorzugsweise mit  $a = 0, 1$  oder  $2$ , ist, wobei  $R_6$  ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist;

$R_2$  ein H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8 C-Atomen vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder

$-(CH_2)_cCOOR_8$  mit  $c = 1, 2, 3$  oder  $4$ , wobei  $R_8$  H oder ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist oder

$-(CH_2)_d-OR_9$  mit  $d = 1, 2, 3$  oder  $4$ , wobei  $R_9$  H ist, oder

5  $-(CH_2)_eR_{10}$ ,  $-(CH_2)_eOR_{10}$ ,  $-(CH_2)_eSR_{10}$ ,  $-(CH_2)_e$ -Guanidino,  $-(CH_2)_e$ -Imidazol oder  $-(CH_2)_eNHR_{10}$  mit  $e = 1, 2, 3, 4$  oder  $5$  ist, wobei  $R_{10}$  H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder

10 unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt, oder

$-(CH_2)_kO-CO-OR_{16}$  mit  $k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$  oder  $8$  ist, wobei  $R_{16}$  ein

15 verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1-8, insbesondere 1-4, vor allem 1-2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise

20 Benzyl, ist, und

$R_5$   $-(CH_2)_g(CH_3)_h$ ,  $-(CH_2)_i$ -Aryl mit  $g + h = i = 0, 1, 2$  oder  $3$ ,  $-SO_2R_{12}$ ,  $-COR_{12}$ , oder  $-COOR_{12}$  ist, wobei  $R_{12}$  ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-,

25 ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist; wobei  $R_5$  mit einer geladenen oder ungeladenen Gruppe, vorzugsweise einer  $-(CH_2)_jCOOR_{13}$ ,  $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$ ,  $-(CH_2)_jNH_2$ ,  $-(CH_2)_j$ -Amidino-,  $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder  $-(CH_2)_j$ -Guanidino-Gruppe mit  $j = 0, 1$  oder  $2$  modifiziert ist, wobei  $R_{13}$  H oder ein

30 Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere Ethyl, ist, oder

$R_2$ 

5  $-(CH_2)_cCOOR_8$  mit  $c = 1, 2, 3$  oder  $4$ , wobei  $R_8$  H oder ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 3 C-Atomen, vor allem Ethyl, ist oder

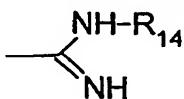
$-(CH_2)_eSR_{10}$ ,  $-(CH_2)_e$ -Guanidino,  $-(CH_2)_e$ -Imidazol oder  $-(CH_2)_eNHR_{10}$  mit  $e = 1, 2, 3, 4$  oder  $5$  ist, wobei  $R_{10}$  H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1-16, insbesondere 1-8, vor allem 1-3 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 3 C-Atome, und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt, oder

15  $-(CH_2)_kO-CO-OR_{16}$  mit  $k = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$  oder  $8$  ist, wobei  $R_{16}$  ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1-8, insbesondere 1-4, vor allem 1-2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist, und

20  $R_5$   $-(CH_2)_g(CH_3)_h$ ,  $-(CH_2)_i$ -Aryl mit  $g + h = i = 0, 1, 2$  oder  $3$ ,  $-SO_2R_{12}$ ,  $-COR_{12}$ , oder  $-COOR_{12}$  ist, wobei  $R_{12}$  ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist; wobei  $R_5$  mit einer geladenen oder ungeladenen Gruppe, vorzugsweise einer  $-(CH_2)_jCOOR_{13}$ ,  $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$ ,  $-(CH_2)_jNH_2$ ,  $-(CH_2)_j$ -Amidino-,  $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder  $-(CH_2)_j$ -Guanidino-Gruppe mit  $j = 0, 1$  oder  $2$  modifiziert sein kann, wobei  $R_{13}$  H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere Ethyl, ist;



- $R_3$  H oder  $-(CH_2)_bR_7$  mit  $b = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$  oder  $8$ , vorzugsweise mit  $b = 2$  oder  $3$ , ist, wobei  $R_7$  H, ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise mit 1 bis 3 C-Atomen, oder  
 5 ein geladener Rest, vorzugsweise eine  $-(CH_2)_jCOOR_{13}$ ,  $-(CH_2)_jSO_2R_{13}$ ,  $-(CH_2)_jNH_2$ ,  $-(CH_2)_j$ -Amidino-,  $-(CH_2)_j$ -Hydroxyamidino- oder  $-(CH_2)_j$ -Guanidinogruppe mit  $j = 0, 1$  oder  $2$  ist, wobei  $R_{13}$  H oder ein Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4, vor allem Ethyl, ist und wobei  $P_1$  in der Struktur  
 10 A in der L-Konfiguration vorliegt;
- $R_4$  ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 3, C-Atomen,  $-(CH_2)_fOR_{11}$ ,  $-(CH_2)_fSR_{11}$ , oder  $-(CH_2)_fNHR_{11}$  mit  $f = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$  oder  $8$  ist, wobei  $R_{11}$  H oder  
 15  $-CO-OR_{17}$  ist, wobei  $R_{17}$  ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1-16, vorzugsweise 1-8, insbesondere 1-4, vor allem 1-2 C-Atomen, ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest, ein Adamantyl-, ein Campher-, ein Cyclohexylmethylrest, vorzugsweise Benzyl, ist und wobei  $P_2$  in der  
 20 Struktur A in der D-Konfiguration vorliegt;
- $U$  ein Phenyl- oder Cyclohexylrest ist oder ein Heterophenyl- oder Heterocyclohexylrest mit vorzugsweise mindestens einem N, S oder O als Heteroatom, insbesondere Pyridin, Piperidin oder Pyrimidin, ist;
- $V$   $(CH_2)_n$  mit  $n = 0, 1, 2$  oder  $3$ , vorzugsweise  $0$ , ist;
- $X$  N oder CH, vorzugsweise CH, ist;
- $Y$  N oder  $(CH)_m$  mit  $m = 0$  oder  $1$ , vorzugsweise CH, ist;
- $Z$  in 3- oder 4-Position vorkommt und eine Aminomethyl-, eine  
 30 Guanidino- oder eine Amidinogruppe



ist, wobei  $R_{14}$  H, OH,  $NH_2$ ,  $-COR_{15}$  oder  $-COOR_{15}$  ist, wobei  $R_{15}$  ein verzweigter oder unverzweigter Alkylrest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen oder ein substituierter oder unsubstituierter Aryl- oder Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ist, wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 16, insbesondere 1 bis 8, vor allem 1 bis 4 und besonders bevorzugt 1 bis 2 C-Atome und der Aryl- oder Heteroarylrest vorzugsweise 4 bis 14, insbesondere 6 bis 10, vor allem 6 C-Atome und vorzugsweise 1 bis 3 N als Heteroatom besitzt;

dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere geladene Reste vorzugsweise abgeleitet von  $-COOH$ ,  $-CH(COOH)_2$ ,  $-SO_2H$ ,  $NH_2$ , einer Amidino-, Hydroxyamidino-, Amidrazono- oder Guanidinogruppe in den Resten  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  $R_5$  vorhanden sind;

oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I in Form eines Prodrugs oder in Form ihres Salzes.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei zusätzlich eine mit einer Amino- oder Carboxylgruppe funktionalisierte Oligo- oder Polyalkylenglycolkette, insbesondere eine Poly- oder Oligoethylenglycol- oder Poly- oder Oligopropylenglycolkette direkt an eine funktionelle Gruppe von  $R_2$  insbesondere über eine  $-NH-$  oder eine  $-CO-$ Gruppe unter Ausbildung einer Amidbindung an  $R_2$  gekoppelt ist, wobei die Oligo- oder Polyalkylenglycolkette zumindest an beiden Enden eine funktionelle Gruppe, insbesondere eine substituierte oder unsubstituierte Amino- und/oder Carboxylgruppe aufweist, oder wobei die Oligo- oder Polyalkylenglycolkette zumindest an einem Ende eine funktionelle Gruppe, insbesondere eine substituierte oder unsubstituierte Amino- und/oder Carboxylgruppe aufweist und am anderen Ende als Alkylether

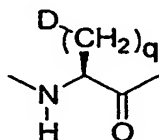
- 6 -

mit 1-4 C-Atomen, insbesondere als Methylether vorliegt,  
wobei  $R_2$  vorzugsweise

- (a)  $-(CH_2)_n-NH_2$  mit  $n$  gleich 1-5, vorzugsweise 4 oder  
(b)  $-(CH_2)_n-COOH$  mit  $n$  gleich 1-5, vorzugsweise 1-3 ist.

5

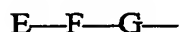
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei  $P_1$  nach Kopplung des Oligo- oder Polyalkylenglykols die allgemeine Formel II aufweist



(II),

10

wobei  $q$  gleich 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist und  $D$  gleich Formel III ist



(III),

wobei

wenn  $E$  gleich eine  $H_2N-$ ,  $HOOC-(CH_2)_n-CO-NH-$ ,  $HOOC-$  oder  $H_2N-(CH_2)_n-NH-CO-$  Gruppe ist,  $F$  gleich ein Oligo- oder Polyalkylenglycol der allgemeinen Formel  $-(CH_2)_d-[O-CH_2-CH_2]_v-O-(CH_2)_m-(NH-CO-CH_2-O-CH_2)_k-$  oder  $-(CH_2)_d-[O-CH(CH_3)-CH_2]_v-O-(CH_2)_m-(NH-CO-CH_2-O-CH_2)_k-$  mit  $d = 1, 2, 3$  oder  $4$ ,  $v =$  eine ganze Zahl von 1 bis 1000, bevorzugt 1 bis 250,  $m = 0, 1, 2, 3$  oder  $4$  und  $k = 0$  oder  $1$  ist oder

15

wenn  $E$  gleich eine  $CH_3-O-$  Gruppe ist,  $F$  gleich eine Oligo- oder Polyalkylenglycolkette der allgemeinen Formel  $-(CH_2)_d-[O-CH_2-CH_2]_v-O-(CH_2)_m-(NH-CO-CH_2-O-CH_2)_k-$  oder  $-(CH_2)_d-[O-CH(CH_3)-CH_2]_v-O-(CH_2)_m-(NH-CO-CH_2-O-CH_2)_k-$  mit  $d = 1, 2, 3$  oder  $4$ ,  $v =$  eine ganze Zahl von 1 bis 1000, bevorzugt 1 bis 250,  $m = 0, 1, 2, 3$  oder  $4$  und  $k = 0$  oder  $1$  ist;

20

25

und  $G$  gleich  $-CO-NH-$  oder  $-NH-CO-$  ist.

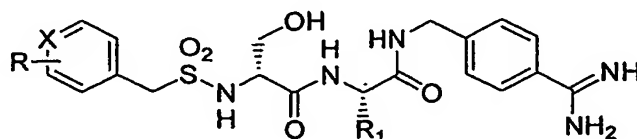
4. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei  $U$  an 1, 2 oder 3 Positionen vorzugsweise mit einem Halogen, insbesondere Fluor

oder Chlor, oder einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Ethoxy-, oder Propoxyrest substituiert ist.

5. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei eine  
5 Carboxylgruppe als Ester, bevorzugt als Ethylester, geschützt vorliegt.
6. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in Form eines Prodrugs, wobei  $R_9$  und/oder  $R_{11}$  in diesem Fall ein Alkylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkyloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonyl-Rest ist,  
10 wobei der Alkylrest vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome und der Arylrest vorzugsweise 5 bis 8, insbesondere 6 C-Atome besitzt.
7. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass im Amidinobenzylamidrest die Amidinogruppe in 4-  
15 Position steht und dass  $P_2$  von der Aminosäure D-Ser abstammt und  $P_1$  von Glycin, Alanin, Serin, Asparaginsäure oder Glutaminsäure abstammt und dass  $R_5$  ein unsubstituierter oder mit einer Carboxylgruppe oder Carboxyalkylgruppe versehener Aryl- oder Aralkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-  
20 Atomen im Alkylrest und 6 bis 14, vorzugsweise 6 bis 10, insbesondere 6 C-Atomen im Arylrest ist.
8. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass im Amidinobenzylamidrest die Amidinogruppe in 4-  
25 Position steht und dass  $P_2$  die Aminosäure D-Ser und  $P_1$  eine natürliche oder künstliche, unsubstituierte oder substituierte basische Aminosäure in der L-Konfiguration bedeutet, beispielsweise Lys, homoLys, Arg, norArg, homoArg, His, Orn, Orn(2-Imidazoliny), Dab, 4-[(2-Amino)Pyrimidinyl]Buttersäure, Dap, Ala[3-(2-Pyrrolidinyl)], Ala[3-Pyrrolidinyl-(2-N-Amidino)], Ala[3-(N-Piperazine-4-N-amidino)], Ala(4-Pip),  
30 Ala[4-Pip(N-amidino)], homoAla(4-Pip), Ala[3-Pip(N-amidino)],

homoAla(3-Pip), homoAla[4-Pip(N-amidino)], Ala-(3-guanidino), Phe(3-Amidino), Phe(4-Amidino), Phe(3-NH<sub>2</sub>), Phe(4-NH<sub>2</sub>), Phe(3-Guanidino), Phe(4-Guanidino), Phe[4-(2-imidazoliny)], Phe[3-CH<sub>2</sub>-(guanidino)], Phe[4-CH<sub>2</sub>-(guanidino)], homoPhe(3-Amidino), homoPhe(4-Amidino), hPhe(3-NH<sub>2</sub>), hPhe(4-NH<sub>2</sub>), hPhe(3-Guanidino), hPhe(4-Guanidino), cis-Cha(4-NH<sub>2</sub>), trans-Cha(4-NH<sub>2</sub>), cis-homoCha(4-NH<sub>2</sub>), trans-homoCha(4-NH<sub>2</sub>), trans-Cha(4-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), trans-homoCha(4-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), und dadurch gekennzeichnet, dass R<sub>5</sub> ein mit einer Sulfonylgruppe versehener Aryl- oder Aralkylsulfonyl-Rest mit 1 bis 16, vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4, vor allem 1 bis 2 C-Atomen im Alkylrest und 6 bis 14, vorzugsweise 6 bis 10, insbesondere 6 C-Atomen im Arylrest ist, der an die Aminogruppe des D-Ser gebunden ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass P<sub>1</sub> die Aminosäure Lys oder Arg bedeutet.
10. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Substituent am substituierter Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkylrest ein Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor, ist.
11. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel I die folgende Struktur aufweist:



mit R gleich COOH, HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, R<sub>18</sub>OOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- mit p = 1 und 2  
und R<sub>18</sub> = Methyl oder Ethyl, oder COOMe in ortho-, meta- oder para-  
oder H und X gleich CH und R<sub>1</sub> gleich H; oder

R gleich 4-COOH oder 3-COOH mit X gleich CH und R<sub>1</sub> gleich H, CH<sub>3</sub>  
oder CH<sub>2</sub>-OH; oder

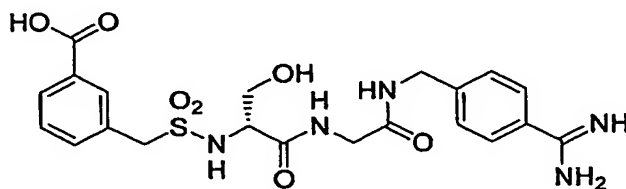
R gleich 4-COOH oder 3-COOH mit X gleich CH und R<sub>1</sub> gleich H, CH<sub>3</sub>  
oder CH<sub>2</sub>-OH; oder

R gleich 4-CN mit X gleich CH und R<sub>1</sub> gleich CH<sub>3</sub>; oder

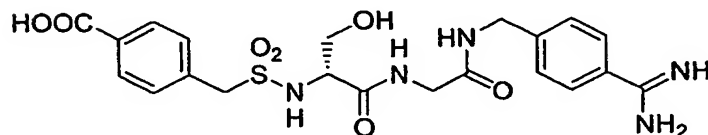
R gleich 4-(NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) mit X gleich CH und R<sub>1</sub> gleich H; oder

R gleich 4-COOMe mit X gleich CH und R<sub>1</sub> gleich CH<sub>2</sub>-OH.

12. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel I eine der folgenden Strukturen aufweist:

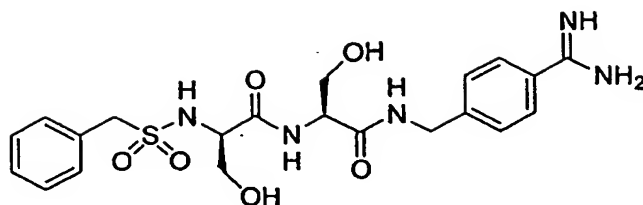


oder

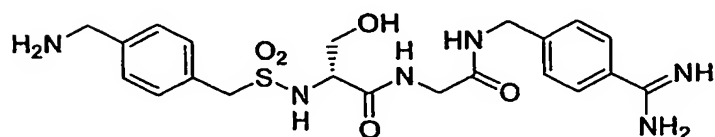


oder

- 10 -



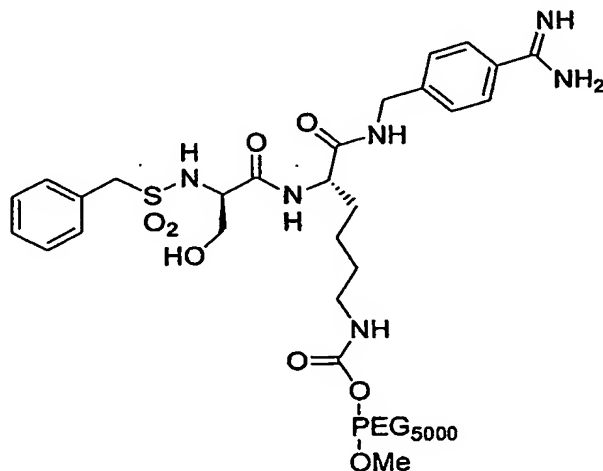
oder



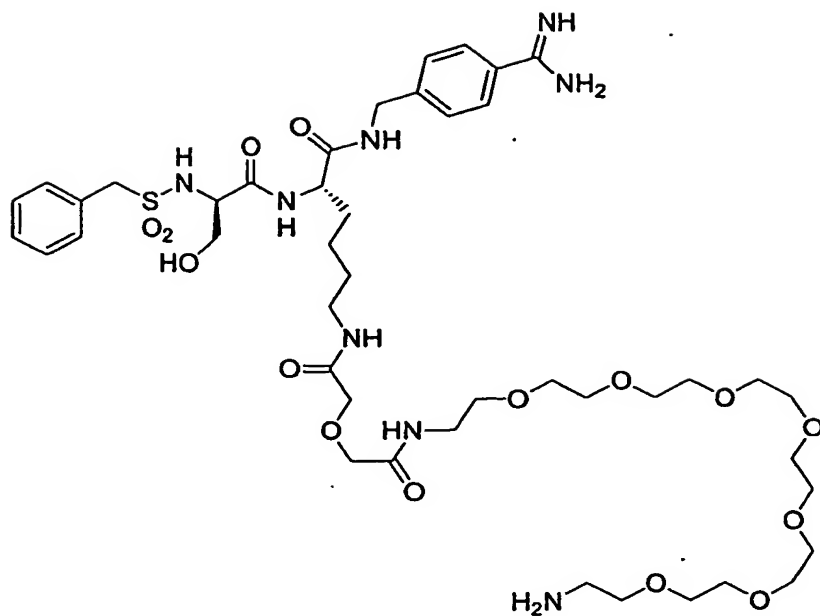
5

13. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel I eine der folgenden Strukturen aufweist:

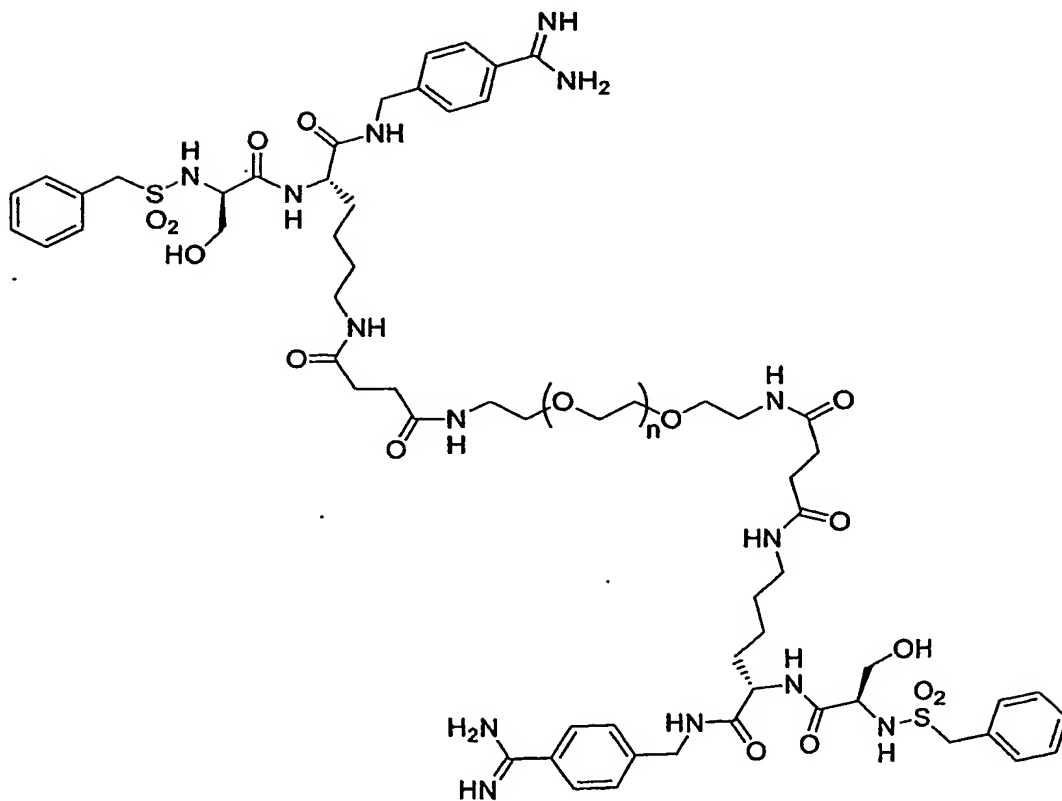
10



oder



oder





mit  $n = 2$  bis 250.

14. Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1-13, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen bevorzugt als Salze vorliegen, vorzugsweise mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder vorzugsweise als Salze mit geeigneten organischen Säuren.
15. Verbindung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass bevorzugte Salze von Mineralsäuren auch Sulfate sind und geeignete organische Säuren beispielsweise Essigsäure, Ameisensäure, Methylsulfonsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure oder Trifluoressigsäure sind, wobei bevorzugte Salze von organischen Säuren Acetate sind.
16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass sequentiell die entsprechenden Aminosäuren an ein 4-Acetyloxamidinobenzylamin angekoppelt werden, wobei die N-terminale Aminosäure entweder den  $R_5$ -Rest bereits trägt oder dieser anschließend daran gebunden wird.
17. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15 sowie pharmazeutisch geeignete Hilfs- und/oder Zusatzstoffe.
18. Arzneimittel nach Anspruch 17, wobei das Arzneimittel in Form einer Tablette, eines Dragées, einer Kapsel, eines Pellets, Suppositoriums, einer Lösung, insbesondere einer Injektions- oder Infusionslösung, von Augen-, Nasen und Ohrentropfen, eines Safts, einer Kapsel, einer Emulsion oder Suspension, eines Globuli, Styli, Aerosols, Puders, einer Paste, Creme oder Salbe eingesetzt wird.

19. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18 zur Therapie oder Prophylaxe eines Tumors, insbesondere zur Reduzierung der Bildung von Tumormetastasen, bevorzugt in oraler, subkutaner, intravenöser oder transdermalen Form.

20. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15 oder eines Arzneimittels gemäß einem der Ansprüche 17 oder 18 zur Diagnose eines Tumors.